

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-051221

(43)Date of publication of application : 24.03.1984

(51)Int.Cl. A61K 37/54

(21)Application number : 57-160837 (71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 17.09.1982 (72)Inventor : SAWADA TORU

(54) REMEDY FOR OSTEOARTHRITIS DEFORMANS

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the titled remedy containing elastase as an active component, and effective to the mitigation or remedy of osteoarthritis deformans, especially exhibiting analgesic activity to the arthralgia of osteoarthritis deformans.

CONSTITUTION: A remedy for osteoarthritis deformans (especially osteoarthritis and osteoarthritis deformans) containing elastase as an active component. Osteoarthritis is characterized by the degeneracy of articular cartilage as the main lesion, and although there are many unknown points in its crisis mechanism, it is supposed that the cachexia of articular cartilage plays an important role in the osteoarthritis. In the case of osteoarthritis, the cartilage substrate components such as proteoglycans, etc. are decreased, and the particles of mucopolysaccharide and protein are separated to cause the thinning of the articular cartilage, and collagen is separated and the cartilage takes the form of amorphous fibrillated tissue. If the elastase can suppress the increase of the mucopolysaccharide and the proliferation of collagen in the articular cartilage, the restoration of osteoarthritis deformans and the improvement of the clinical symptom are expected.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

◎日本国特許庁 (JP) ◎特許出願公開
◎公開特許公報 (A) 昭59—51221

◎Int. Cl.³
A 61 K 37/54

識別記号 ADD 行内整理番号
7138—4C

◎公開 昭和59年(1984)3月24日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 8 頁)

◎変形性関節症治療剤

◎特 許 紙昭57—160837
◎出 願 紙昭57(1982)9月17日
◎発明者 澤田徹

茨木市上野町28アーヴ茨木401
◎出願人 エーヴィ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番
19号

明細書

1. 発明の名称

変形性関節症治療剤

2. 特許請求の範囲

- (1) エタスターを有効成分として含有する変形性関節症治療剤
- (2) 変形性関節症治療剤が変形性膝関節症治療剤である特許請求の範囲第1項記載の変形性膝関節症治療剤
- (3) 変形性関節症治療剤が変形性股関節症治療剤である特許請求の範囲第1項記載の変形性股関節症治療剤

3. 発明の詳細な説明

本発明はエタスターを有効成分として含有する変形性関節症治療剤に関する。

変形性関節症(osteoarthritis, arthrosis deformans)は、関節軟骨の変性を主病変とし、それに骨増殖

や線維化などの反応性変化を伴った非炎症性疾患である。その発生機序にはまだ不明の点が多いが、加齢とともに増加し、関節軟骨の代謝障害が蓄積されている。すなわち、アーテオグリカニンなどの軟骨基質成分が減少する一方、ヒコ多糖類や蛋白質の粗粒が遊離して関節軟骨が薄くなるとともに、マラーゲンが分離し、軟骨は石灰化組織化の像を呈する。その結果、関節軟骨面は細い絨毛様にせば立ち、いわゆるフィブリレイションをみるようになる。このような変化は最も負荷のかかる関節とくに膝関節や腰椎におこりやすい。このため高齢者では膝関節鏡による歩行障害をみると少なくない。変性に陥った関節軟骨の修復はさわめて困難であり、疼痛緩和を目的とした対症療法が本症の治療として行なわれているのが現状である。

かかる実情にかんがみ、本発明者は変形性関節症の軽減ないし治療をする薬剤について、特に変形性関節症の臨床的な特徴である関節痛を軽減ないし消失をしめる薬剤について検討をおこなった。

その結果、エラスターが治療目的を達成するとのできる指標であることを知り、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の目的は変形性関節症の軽減ないし治療、特に変形性関節症の關節面に対する煩惱をもたらす薬剤を提供することである。

エラスターは水不溶性の硬タバタ質エタノールを特異的に分解する酵素であり、工業的にはアラル酸を原料として抽出製造される。その構造は以下のとくである。

まず、分子量は 25,000 (一次構造によるアミノ酸配列から求めた値) であり、等電点は pH 9.8 ± 0.8 であり、活性係数 K_m は 3.6 である。また活性について述べれば、活性中心にはセリシン、ヒスチジンが存在し、エラステン以外に合成基質としての L-α-ペントノイド-β-アラニンメチルエスチルあるいは L-α-セチル-β-トリアラニンパラニトロアミニドを特異的によく分解する性質がある。L-α-ペントノイド-β-アラニンメチルエスチルを基質として測定した結果によれば、活性

至適 pH は 8 ~ 10、特に 8.8 付近である。また NaCl, KCl, (NH₄)₂SO₄, NaCN, CuSO₄ によって活性阻害を受ける。ある種の N-メチルカムキシル導体によっても活性阻害を受ける。

また生化学的にはターリボプロティナーゼ活性およびリボプロテインリバーゼ活性が認められ、血液中および組織中の蛋白代謝異常を正常化する作用がある。従って臨床的には消炎鎮痛、軟張緩化作用に伴う麻痺性異常の改善に使用される。また筋膜性疾患に対しても作用し、その弾力性、伸展性を維持促進する。つまり動脈血流量エタノールを除去し、新鮮なエラステンの生成を促進するとともに、活性エラステンへの脂肪の沈着を抑制し、肉状筋弛緩化の発生を阻止する機能を持っているのである。

下記文献 1) ~ 6) を参考のために列挙する。

- 1) 小川和郎, 喜郷泰弘: Elastase の抗腫瘍活性化作用に関する形態学的研究, 日癌誌, 10: 277 ~ 292 (1978)
- 2) 大澤一矩: エラスター (弹性線維分解酵素)

の抗腫瘍活性作用について, 日内会誌, 83: 20 ~ 28 (1979)

- 3) 内藤邦幸, 宮野俊夫, 長瀬一也, 石丸芳江, 上野昌介, 小笠原道夫, 大森亮雄, 加藤英夫, 木村 仁, 七瀬 泰, 横山三郎: 二重盲検法によるエラスターによる変形性関節症各部位に対する効果, 痘学のあゆみ, 83: 648 ~ 659 (1978)
- 4) 東野俊夫: エラスターによる変形性関節症の治療, 臨床と研究 62: 1793, 1976
- 5) 長谷川英治, 田崎一也, 飯井親雄ほか: エラスターの抗腫瘍活性作用

6) Balo, J. and Banga, L.: *The elastolytic activity of pancreatic extracts*, Biochem, J., 46: 394, 1950

すでに触れたごとく、変形性関節症の主病変は関節軟骨の変性である。関節軟骨に肥厚や初期にふり掛かるとともに進行性の変性を生ずるか、それに外因、血流障害などの二次的要因が加わるとさらに変性を促進する。軟骨変性的基礎には代謝障害があるとされている。すなわち、軟骨組織は軟

骨細胞と細胞外物質よりもなるが、後者は軟骨基質と呼ばれ、ムコ多糖類などとコラーゲン繊維とが含まれている。変性の初期には正常な代謝基質が減少し、ムコ多糖類や蛋白物質が軟骨に析出するとともにコラーゲン繊維の分離があり、軟骨の石綿様組織化を生ずる。また、粗暴した軟骨表面から浸透したヒアルロン酸が基質を分解し、コラーゲン繊維の構造を破壊するともいわれる。いずれにしても、変形性関節症の基礎にはムコ多糖類やコラーゲンの代謝異常が関与しているとする意見が多い。

従って、これらを変形性関節症に与られる細胞軟骨内のムコ多糖類の増加やコラーゲンの増加をエラスターが抑制しうるとすれば、変形性関節症の修復ならびに臨床症状の改善が期待されうるであろう。

しかしながら、エラスターがかくのごとき作用機序を有するか否かは知られていないし、また変形性関節症に対するエラスターの効用を検討した報告もない。

かかる状況下において、本発明は変形性膝関節症の治療分野における斬新な効果を掲示したものであり、特に過度關節症において従来より消失困難とされてきた關節軟骨を患者に治療することを可能にしており、その点において発明の有用性ならびに進歩性を認めることができるものである。

以下の本発明の内容を説明する。

本発明による変形性膝関節症とは先天的あるいは後天的な関節変形により關節軟骨の進行変形を生じ、関節荷重部の破壊、非荷重部の増殖性変化がみられる慢性的疾患である。代謝的なものは変形性膝関節症および変形性膝関節症であり、本発明はとりわけ変形性膝関節症に対して顕著な効果効率、治療効率を発揮する。

本発明においてエラスターは経口投与される。また、エラスターは経口投与された後腸管内に吸収され、門脈及びリンパ管を通じ血液へ運ばれる。血循中ではα₁-マキログロブリン及びβ₁-アントリトランプシンと結合し、全組織に広く分布して主として肝において代謝され尿中に排泄される。

試験方法

Wister系ラット雌雄に750, 1,500, 3,750, 7,500, 15,000 EL.U./kg/日を6週間及びビーグル犬雌雄に900, 4,500 EL.U./kg/日を12週間連続経口投与した。

その結果、ラット、ビーグル犬とも一般状態、食欲、尿検査、形態学的観察(肉眼的、組織学的)で特記すべき異常所見は認められなかった。

慢性毒性

Wistar系ラット雌雄に3,250, 6,700, 13,250, 33,500 EL.U./kg/日を24週間連続経口投与した。

その結果、一般状態、血漿、尿検査、形態学的観察(肉眼、組織学的)で特記すべき異常所見は認められなかった。

致奇形性

妊娠マウス及びラットの器官形成期に750, 1,500, 3,750 EL.U./kg/日を6日間連続強制経口投与した。その結果、胎仔に対する致死、発育抑制、畸形形成作用及び新生仔の形態的、機能的分化に及ぼす影響は認められなかった。

血中濃度は投与後6時間で最高値に達し、血中への吸收量を以て血中濃度曲線下面積は投与量に比例して増加する。

次に本発明においてエラスターの1日の投与量は、変形性膝関節症患者1人当たり例えば3,000～20,000 EL.U.(エラスター単位)であり、当該数用量をもって例えば1～2週間連続投与されることが好ましい。しかし、本発明は特に上記用量範囲に限定されるものではない。エラスターの急性毒性についても下炎に示されるごとくである。

急性毒性 LD₅₀ (EL.U./kg)

動物種	性	経口	皮下	腹腔内	静脉内
ラット	♂	>150,000	>75,000	6,350	6,350
	♀	>150,000	>75,000	6,350	6,350
マウス	♂	>150,000	>75,000	4,978	5,100
	♀	>150,000	>75,000	3,788	4,810

またその他の毒性については、下記の結果によって示されるごとくである。

本発明治療薬は経口によって投与されるから、この目的に適合する剤型、例えば、顆粒剤、錠剤、カプセル剤のことを機に用意形製剤とすることが好ましい。製形製剤とするための製造は、製剤技術分野における通常の製形剤を用いて意匠によりおこなえばよい。たとえば、エラスター、乳糖、デンプン、カルロースよりなる混合物に結合剤を直接加えるか、あるいは放散状噴霧しながら加えて顆粒剤となる、さらに行われる顆粒剤をカプセルに充填すればよい。

以下に記載する実験例をもって本発明の効果を説明する。

実験例

1. 対象および方法

対象は持続する膝關節痛を有し、トウマチ様の炎症が否定され、臨床的に変形性膝關節症と診断された16例(男6例、女12例、年齢67～88才、平均70.8±8.2才)である。これらの患者の基礎疾患は表1に示すとおりである。膝關節炎は両側性のもの13例、片側性のもの3例で膝關

筋痛が出現してからの期間は3年以下が6例、4~5年が8例、5年以上が5例であった。これらの患者はエラスター γ 1,800 RL.U.を含有するカプセルを1日3カプセルずつを過腹分令投与し、投与前、投与4週後、投与8週後の腰痛強度の程度を検討し、エラスター γ の腰痛強度に対する効用を評価した。治療効果の判定は、運動時の腰痛強度が完全に消失したものと著効、緩和したものと有効、悪化のないものを無効、増悪したものと悪化とした。効果判定に及ぼす心理的影響を避けるため、本剤の適応が筋肉硬化症、炎症性疾患などにおける集中筋膜炎などとされていることから、投与に当っては筋膜血漿として投与することを被験患者に説明し、腰痛強度に対する効用のいかんについては省略している。なお、膝蓋軟骨炎に対しては、降圧剤、膝蓋軟骨軟化剤などが併用されているが、これらの併用薬剤は治療開始より終了まで内容の変更はない。また、腰痛の消長に影響を与える可能性のある消炎鎮痛剤やステロイド

などは全例併用されていない。

2. 結 果

(1) 腰痛強度に対する効果

腰痛強度に対するエラスター γ 投与の評価は表2および表3に示すとおりである。全経過を通じ、悪化例はなく、無効例は2例のみであり、残りの16例では明らかに腰痛強度の改善または消失がみられ、全体の改善率は88.8%であった。投与期間別にみると、投与4週後では著効6例(38.8%)、有効10例(58.8%)、無効2例(11.1%)であり、8週後では著効、有効とも8例(44.4%)ずつとなり、無効の2例には変化がみられなかった。腰痛強度が自覚されてからの期間別にみると、無効例は4~5年前、5年以上前に各1例ずつみられるが、改善率には明らかな差がなく、長期に腰痛強度が持続していたものでも完全に消失したものが2例みられた。

本治療で腰痛強度の改善が認められた患者

では、エラスター γ 服用後2週目位から腰痛の緩減または消失が自覚されており、4週後と8週後の効果比較では着効例が後者に多い傾向はあるが改善率には明らかな差は認められない。このことはエラスター γ 服用後比較的早期から鎮痛効果が現われることを示している。

表1 対象症例の内訳

症例番号	年齢	性別	基礎疾患	関節痛	関節痛出現から期間	備考	
1	K. T.	71	男	腰椎症、頸部病	左膝	3年	右不全片麻痺、軽度
2	Y. W.	77	女	ペーパンソン病	両側膝	5年以上	
3	S. O.	57	女	高血圧	両側膝	5年	
4	T. L.	66	女	腰盤性頭痛	両側膝	4年	2年前から右手のこわばり
5	Y. M.	73	男	多発性脳梗塞	左膝、腰痛	3年	運動障害なし、痛風経歴
6	Y. S.	67	女	高血圧	両側膝、左肩	3年	左肩 いわゆる五十肩
7	M. H.	82	男	腰椎症、腰痛	両側膝、腰痛	5年以上	運動障害なし、軽度発熱
8	K. U.	68	女	高血圧	両側膝	5年以上	
9	M. S.	69	女	高血圧	両側膝	4年	
10	M. T.	68	女	高血圧	両側膝	5年以上	手拳管症候群あり
11	K. K.	80	女	高血圧、TIA	両側膝、腰痛	5年以上	
12	K. U.	68	男	腰椎症	両側膝	5年	運動障害なし
13	T. U.	81	女	高血圧	両側膝	5年以上	
14	K. H.	76	女	高血圧	両側膝	2年	
15	F. Y.	67	女	高血圧	両側膝	4年	手拳管症候群あり
16	M. G.	72	女	高血圧	左膝	5年	
17	Y. K.	64	男	高血圧	左膝	3年	
18	T. M.	62	男	高血圧、腰椎症	右膝	3年	右腱反射亢進

表2 鍼灸治療に対するエラスターが浅母の結果

症例番号	該関節痛出現から期間	関節痛に対する効果	4週後	8週後	調作用	その他
1	K. T.	3年	+	+		
2	Y. W.	> 5年	+	+		
3	S. O.	5年	+	+	一過性臀部不快感	
4	T. L.	4年	+	+		側の手のこわばりも消失
5	Y. M.	3年	+	+		腰痛も消失
6	Y. S.	3年	+	+	一過性臀部不快感	良好運動域は変化せず
7	M. H.	> 5年	+	+		筋弛緩
8	K. U.	> 5年	+	+	一過性臀部不快感	服用2週で中止。腰筋痛増悪のため再服用
9	M. S.	4年	+	+		手拳管症候群変化せず
10	M. T.	> 5年	+	+		腰痛絶え
11	K. K.	> 5年	+	+		
12	K. U.	> 5年	+	+		
13	T. U.	> 5年	+	+		
14	K. H.	2年	+	+		
15	F. Y.	4年	+	+		
16	M. G.	5年	+	+		
17	Y. K.	3年	+	+		手拳管症候群変化せず
18	T. M.	3年	+	+		痛みが自由度であるようになつた

表3 脊髄節膜の持続期間別にみた有効率

持続期間別 効果 数 枚	3年以下		4~5年		5年以上		全 例	
	4W	8W	4W	8W	4W	8W	4W	8W
著効	3	3	3	3	1	2	6	6
有効	3	3	3	2	4	3	56	58
無効	0	0	1	1	1	1	2	2
悪化	0	0	0	0	0	0	0	0
有効率	6/6 100%	6/6 100%	6/6 66.7%	5/6 83.3%	5/6 83.3%	6/6 66.7%	16/16 100%	16/16 100%

以下、著効例、有効例の代表的ものを数例紹介する。

例1(症例4、著効)、66才女性、約5年前から後頭部の疼痛、腫脹があり受診、神経学的には明らかな疾患所見なく、痙攣性頭痛として経過観察中の患者である。約4年前から坐位からの立ちあがり、階段の昇降などに腰痛腰筋筋痛を訴えるようになり、両側腰筋筋膜に乱音を認める。また、約2年前から起床時腰痛のこわばりを認めるようになっていく。

上記用紙のエラスターの服用を開始、4週後には腰痛の運動痛は完全に消失、頸の手のこわばりもなくなった。

U.K.(症例5、著効)、68才女性、約10年前から160~180mmHg前後の高血圧があり、血圧のコントロールを目的として受診、60才頃より坐位からの立ちあがり、歩行開始時、階段の昇降などに際して両側の腰痛筋筋痛があり、約5年前から痙攣性腰筋筋痛として認

められ、腰椎内膜の増殖、ステロイド注入療法を数回うけている。身体的には腰痛の心配あり、両側腰筋筋膜は癰瘍はないがやや腫大し、軽音を認める。

エラスターを投与を開始し、4週後には「腰の痛みが悪化したようになった」と述べ、立ちあがり、階段の昇降に支障を訴えなくなった。併用薬は高血圧に対しトライカロナチアサイド4mg/日を用いている。

M.G.(症例15、著効)、72才女性、高血圧歴ありを主訴として受診、日本舞踏をやっているが約5年前から左膝に疼痛あり、正拳をすると立ちあがりが困難であり、階段昇降時に左膝関節痛が強い。腕・腹部にはとくに異常なく、左膝の屈曲時軽音を認める。腰椎筋膜は著明ではない。

エラスターの服用を開始、4週後には左膝の疼痛が完全に消失し、「腫りが不自由なくなるようになった」と述べている。

T.U.(症例18、無効)、61才女性、高血圧

特許昭58- 51221(7)

が15年後続いており精査の目的で受診、約15年前から両膝の運動痛あり、これまで頻回に両膝内へステロイド注入を行なっている。立ちあがり、階段の昇降に著明な膝関節痛あり、歩行は可、介助が必要である。膝関節は腫大し、著明な紅色を認める。膝関節のX線像では、両側とも関節裂隙が狭小化し、関節表面の凹凸化がみられ、軟骨下骨の硬化がある。関節周囲には骨髄形成が著明であり、すでに関節炎の像を呈する。

エラスター γ の服用を開始したが、4週後、8週後ともに膝関節痛の改善は認められなかった。

(3) その他の関節痛に対する効果

膝関節痛のほか、腰椎変形症によると思われる腰痛を合併したもののが3例あったが、うち1例(症例6)ではエラスター γ 投与期間中に腰痛も消失した。症例6はいわゆる五十肩による左肩の運動痛があったが、エラスター γ 投与期間中変化はみられなかった。また

症例10、15では手拳膏症候群による肩部疼痛(とくに第2～4指)の感覺異常が出現していたが、エラスター γ 投与による症状の消長はなかった。しかし、これらの症例ではいずれも膝関節痛の軽減または消失がみられている。

(3) 副作用

エラスター γ 投与期間中に被験患者に出現した異常症状としては、一過性の背部不快感が認められた。すなわち、3例(症例3、6、9)にエラスター γ 服用開始後1～3週で背部不快感が数日認められているが、2例はそのまま服用を持続し、4週後には背部不快感は消失している。他の1例(症例9)は背部不快感のためエラスター γ 服用開始3週目に服用を中止したが、膝関節痛が増悪したため患者自身が本剤の膝関節痛緩和作用に気付き、3週目に再度服用を開始し、膝関節痛の軽減をみていている。本例も以後エラスター γ の服用を持続し、4週後には背部不快感は消失している。

筋肉、嚙吐、発熱などの出現をみなものはない。

結論

膝関節痛を有する変形性膝関節症患者18例にエラスター γ (4,800 IU U/日)を8週間投与し、以下の結果を得た：

- 1) 投与4週後では、18例中6例で膝関節痛が完全に消失する事が認められ、10例で膝関節痛の軽減し有効と判定された。無効例は2例であり、悪化例はない。
- 2) 投与8週後では、18例中8例に著効が認められ、8例に有効であった。無効例は2例であり、悪化例はない。全体の改善率は 88.9% (著効率 44.4%, 有効率 44.4%, 無効率 11.1%, 悪化率 0%) ときわめて高い値を示した。
- 3) 副作用として、一過性的背部不快感が3例(16.7%)に認められたが、薬剤中止例はない。
- 4) 以上の結果から、エラスター γ は変形性膝関節症の関節痛に対しきわめて有用な薬剤である。

ことが強く挙げられる。とりわけ投与期間の早い時期に優れた鎮痛効果を発揮する点が注目される。

エラスター γ はエラステンのみならず多くの多糖類の分解作用もあるといわれている。しながら、変形性膝関節症の基礎にあるムコ多糖類やコラーゲンの異常に何らかの作用を有することも推定される。

しかしながら、本治療でみられたエラスター γ の鎮痛効果はこのような関節の基礎構造の修復のみでは説明しがたい点もある。すなわち、かなり長期にわたって進行した変形性膝関節症の場合、エラスター γ の短期間の服用で修復されるとは考えにくくにもかかわらず、鎮痛効果の発現がきわめて早期にみられるからである。

しかし、いずれにせよ被験患者に本発明治療剤と膝関節痛との関係を普及することなく投与し、しかもかなり初期に持続する膝関節痛が投与期間中に軽減または消失した事実は、本発明治療剤の変形性膝関節症に対する有効性を強く示

特許昭53- 51221(8)

アセチルモノグリセライト 0.25 kg

エタノール 純 液

ノンパレルを遠心流動コートティング装置に負
荷し、HPC-Lのエタノール溶液をスプレーしな
がら、エラスター、ショ糖脂肪酸エーテル各
およびオーンスターの混合粉末を撒布して造粒
した。造粒した颗粒にアセチルモノグリセライト
およびHP-55のエタノール溶液を附着器を被
用してスプレーコートィングし、脂溶性薬剤を
被覆し、表面活性剤を被覆剤とした。

なお、ノンパレルはショ糖とオーンスターの
混合物、HPC-Lはヒドロキシプロピルセルロ
ース、HP-55はヒドロキシプロピルメチルセル
ロースフタレートである。

特許出願人

エーディ株式会社

成するものである。

以下に記載する実施例をもって本発明をさら
に具体的に説明する。

実施例1

エラスター (85 ELU U/kg) 100 g およびショ
糖脂肪酸エーテルの 400 g を軽く研和して均等
な粉末とした。この中にエアードライド乳剤
500 g、精島キルロース 400 g、CMCカルシウム
300 g を加えて混合した。次にステアリン酸カ
ベシウムも又 80 メッシュの網を通してふりか
け均等に混合し、打撃して直径 8 mm、重量 180
mg の錠剤を製造し、変形性関節症用錠剤とした。

実施例2

ノンパレル	2.5 kg
HPC-L	0.5 kg
エタノール	液 液
エラスター (85 ELU U/kg)	0.6 kg
ショ糖脂肪酸エーテル	1.5 kg
オーンスター	2.7 kg
HP-55	1.85 kg